



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**VITAMINA D: POLIMORFISMOS NO GENE VDR E
CONSEQUÊNCIAS PATOLÓGICAS**

Trabalho Submetido por
Isabel Alexandra Pinto Maravilhas
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**VITAMINA D: POLIMORFISMOS NO GENE VDR E
CONSEQUÊNCIAS PATOLÓGICAS**

Trabalho Submetido por
Isabel Alexandra Pinto Maravilhas
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof Doutora Alexandra Maia e Silva

novembro de 2017

“ O impossível existe até quando alguém duvide dele e prove o contrário”

Albert Einstein

Agradecimentos

Os meus profundos agradecimentos à Prof. Alexandra Maia e Silva por toda a sua dedicação e empenho para que este projeto se realizasse. Agradeço também toda a ajuda que me disponibilizou.

Aos meus colegas de curso e aos meus colegas de trabalho, à minha família e amigos pela ajuda e compreensão para comigo nestes últimos meses e durante todo o meu percurso académico.

Por fim, quero agradecer à espetacular instituição de ensino que tive o prazer de frequentar, o Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.

Resumo

A vitamina D é uma hormona lipossolúvel que se encontra de duas formas: sob a forma de ergocalciferol (Vitamina D₂) ou colecalciferol (Vitamina D₃), que podem ser obtidas através de algumas fontes alimentares ou através da pele, pela luz solar. Uma deficiência em vitamina D pode originar o desenvolvimento ou o agravamento de algumas patologias. A classificação quanto aos níveis plasmáticos de 25(OH)D é a forma de quantificar as reservas corporais de vitamina D, em que a insuficiência é quantificada em 20-30 ng/dL, um nível suficiente em 30-100 ng/dL e um défice abaixo de 20 ng/dL. A hipovitaminose é mais comum nos idosos, mas pode aparecer em qualquer idade e pode estar relacionada com algumas patologias cardiovasculares, auto-imunes, metabólicas e ao cancro. A síntese cutânea de vitamina D é influenciada pela estação do ano, latitude, hora do dia, pigmentação da pele, idade e presença de protetores solares. A forma ativa desta vitamina, o 1,25(OH)₂D executa várias funções na saúde óssea, no metabolismo celular, na homeostasia, na regulação dos sistemas imunitário, cardiovascular e esquelético. Os polimorfismos associados ao gene VDR constituem um fator de risco no desenvolvimento de algumas patologias, tais como, o cancro da próstata, cólon e mama, entre outras patologias. Os polimorfismos mais estudados neste gene são o FokI (rs10735810 C>T), BsmI (rs1544410 G>A) e ApaI (rs7975232 G>T), que se situam no intrão 8 e o TaqI (rs731236 T>C), situado no exão 9.

Palavras-Chave: Vitamina D, VDR, Polimorfismos, Suplementos de Cálcio e Vitamina D, Patologias.

Abstract

The vitamin D is a lipid soluble hormone that is found in two forms: of ergocalciferol (vitamin D₂) or cholecalciferol (vitamin D₃) and can be obtained through some dietary sources or through the skin by sunlight. The deficiency in vitamin D can lead to the development or aggravation of some pathologies. The classification of the plasma levels of 25(OH)D is the way to quantify the body's reserves, where the insufficiency is quantified at 20-30 ng/dL, a sufficient level at 30-100 ng/dL and one deficit below 20ng/dL. Hypovitaminosis is more common in the elderly but may appear at any age and may be related to some cardiovascular, autoimmune, metabolic and cancer pathologies. Cutaneous vitamin D synthesis is influenced by the season, latitude, time of the day, pigmentation of the skin, age and presence of sunscreens. The active form of the vitamin D, is the 1,25(OH)₂D which performs several functions on bone health, cellular metabolism, homeostasis, regulation of the immune, cardiovascular and skeletal system. The polymorphisms associated with the VDR gene constitute a risk factor in the development of some pathologies, such as prostate, colon and breast cancer, among other pathologies. The most studied polymorphisms in the gene are FokI (rs10735810 C>T), BsmI (rs1544410 G>A) and ApaI (rs7975232 G>T), which are located in intron 8 and TaqI (rs731236 T>C) in exon 9.

Key-words: Vitamin D, VDR, Polymorphisms, Supplements of calcium and vitamin D, Pathologies.

Índice

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice	5
Índice de Figuras	6
Índice de Quadros	6
Lista de Abreviaturas.....	7
Introdução	9
1. Vitamina D	11
1.1 Farmacologia	11
1.2 Fontes de vitamina D.....	12
1.3 Deficiência em Vitamina D	14
1.4 Orientações Clínicas- Diagnóstico	17
1.5 Toxicidade da Vitamina D.....	20
1.6 Relação entre o Cálcio e a Vitamina D.....	20
1.7 Suplementos de Vitamina D Comercializados em Portugal.....	22
1.8 Recomendações Atuais.....	25
2. Gene VDR	27
2.1 Polimorfismos no Gene VDR.....	27
2.2 Consequências Patológicas.....	30
2.2.1 Sistema Imunitário	30
2.2.2 Cancro	33
2.2.3 Osteoporose	37
2.2.4 Doenças Cardiovasculares	39
2.2.5 Outras Patologias	40
3. Aspetos Controversos	43
Conclusão	45
Bibliografia.....	49

Índice de Figuras

Figura 1. Metabolismo e diferentes formas da vitamina D. <i>Adaptado de: Lichtenstein, et al., 2013.</i>	12
Figura 2. Estrutura do gene VDR e localização dos polimorfismos. <i>Adaptado de: Kostner et al., 2009.</i>	29
Figura 3. Produção de catelicidinas por estimulação da vitamina D. <i>Adaptado de: Rosas-Peralta et al., 2017.</i>	31
Figura 4. Efeitos da vitamina D na resposta imunitária. <i>Adaptado de: Rosas-Peralta et al., 2017.</i>	33

Índice de Quadros

Quadro 1. Porções de vitamina D2 e D3 nas diferentes fontes. <i>Adaptado de: Lichtenstein et al., 2013; Holick & Chen, 2008.</i>	13
Quadro 2. Causas associadas ao défice de vitamina D; <i>Adaptado de: Alves et al., 2013; Lichtenstein et al., 2013.</i>	15
Quadro 3. Condições clínicas para o doseamento de 25(OH)D. <i>Adaptado de: Holick & Chen, 2008.</i>	18
Quadro 4. Quantidade necessária de cálcio que deve ser ingerida diariamente. <i>Adaptado de: Alves et al., 2013.</i>	22
Quadro 5. Suplementos sujeitos e não sujeitos a receita médica, disponíveis em Portugal. <i>Adaptado de: Infarmed, 2017.</i>	23
Quadro 6. Recomendações para indivíduos com défice em vitamina D. <i>Adaptado de: Alves et al., 2013.</i>	26
Quadro 7. Polimorfismo BsmI. <i>Adaptado de: Vikrant et al., 2017.</i>	34
Quadro 8. Polimorfismo TaqI. <i>Adaptado de: Kostner et al., 2017.</i>	34
Quadro 9. Tipos de cancro e polimorfismos associados. <i>Adaptado de: Kostner et al., 2009; Rosas-Peralta et al., 2017.</i>	35

Lista de Abreviaturas

25(OH)D- Calcifediol

1,25(OH)₂D- Calcitriol

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

RNA- Ácido Ribonucleico

RNA_m- Ácido Ribonucleico mensageiro

AR- Artrite Reumatóide

Cdk- Ciclinas dependentes de cinases

CdkI- Inibidor das ciclinas dependentes de cinases

CMH- Complexo Major de Histocompatibilidade

DEM- Dose Eritematosa Mínima

DL- Desequilíbrio de ligação

DMO- Densidade Mineral Óssea

ELISA- Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

EM- Esclerose Múltipla

FGF23- Fator de Crescimento do Fibroblasto 23

FPC- Fator de Proteção Cutâneo

HPLC- Cromatografia Líquida de Alta Performance

IMC- Índice de Massa Corporal

INF- γ - Interferão

IL- Interleucina

LC-MS- Espectrometria de Massa de Cromatografia Líquida

LES- Lúpus Eritematoso Sistémico

PTH- Hormona Paratiróide

OPG- Osteoprotegerina

RANK- Recetor Ativador NF-Kappa β

RANKL- Recetor Ativador do Ligando NF-Kappa β

Rb- Proteínas do Retinoblastoma

RIA- Radioimunoensaio

RXR- Fator X Retinóico

SNP- Polimorfismos de Nucleótidos de Base Única

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral

VDR- Recetor da Vitamina D

VDRE- Elementos de Resposta à Vitamina D

Introdução

A vitamina D é referida como sendo uma hormona esteróide, lipossolúvel. A sua forma ativa resulta da conversão do 7-deidrocolesterol em coledalciferol, por ação da luz solar, mais especificamente dos raios ultravioleta B (UVB). A via exógena de obtenção da mesma dá-se por ingestão de alguns alimentos, que sofrem a sua absorção no intestino e posteriormente são transportados pelo sistema linfático, até à circulação sanguínea (Baeke, Takiishi & Korf, 2010; Lichtenstein, et al., 2013). Mais de 80% da forma ativa da vitamina D é obtida endogenamente e totalmente dependente da exposição solar. É uma vitamina fundamental no metabolismo ósseo e no equilíbrio fosfocálcico (Baeke et al., 2010; Holick et al., 2011). A vitamina D₃, no fígado, sofre uma hidroxilação, dando origem a 25(OH)D (calcifediol). O calcitriol (1,25(OH)₂D), a forma ativa da vitamina D é sintetizada no rim pela 1- α - hidroxilase, enzima induzida pela hormona paratiróide (PTH) (Baeke et al., 2010; Christakos et al., 2016).

O recetor da vitamina D (VDR) é um recetor nuclear, único, com afinidade para o calcitriol. A sua expressão ocorre em vários tecidos como por exemplo: intestino, rim, pele e glândula tiroideia. A importância do VDR a nível biológico está relacionada com as ligações que este estabelece com os elementos, que promovem os genes alvo nos locais onde é expresso. Estas ligações vitamina D/VDR vão interferir em ações como a regulação do metabolismo do cálcio, na regulação mineral óssea e na sua homeostase, modulação do crescimento, a nível cardiovascular, na regulação de respostas imunes e na prevenção de alguns tipos de cancro. Um défice de vitamina D pode levar ao aparecimento de problemas nos ossos ou aumentar a predisposição para o seu desenvolvimento (Christakos et al., 2016; Rai, Abdo, Agrawal e Agrawal, 2017).

Os polimorfismos são alterações genéticas que ocorrem da substituição, deleção ou inserção de nucleótidos que alteram a sequência do DNA (ácido desoxirribonucleico), com uma frequência maior ou igual a 1% na população (Kostner et al., 2009). Os polimorfismos no gene VDR que se encontram no cromossoma 12q13.11 são polimorfismos de base única (SNP) em que os principais são: o FokI, TaqI, BsmI e ApaI (Rai et al., 2017).

Esta vitamina apresenta algumas funções já conhecidas tais como, a regulação de genes no processo de mineralização óssea e no transporte de cálcio no intestino, e recentemente foram associadas outras funcionalidades a esta vitamina, em que estão incluídos genes importantes na resposta auto-imune, proliferação do cancro e das células endoteliais e na função muscular, tanto no músculo liso como no esquelético (Zhou, Xu e Gu, 2009).

Esta monografia teve como objetivo, integrar os mais recentes conhecimentos sobre as consequências patológicas associadas aos polimorfismos no gene VDR e o facto de estas estarem relacionadas a um défice em vitamina D. A pesquisa foi maioritariamente realizada no início do presente ano (Fevereiro, Março e Abril), e no ano anterior (2016), nos meses de Verão (Junho, Julho e Agosto). Esta respeitou alguns limites, tais como: tipo de artigo (revisão, meta-análise, guidelines, artigos de jornal e revistas científicas), o ano de publicação (últimos 10 anos) e o idioma (inglês e português). As bases de dados utilizadas na pesquisa científica foram: Pubmed, Chockrane, B-on e Scielo, como guia, alguns livros e teses de mestrado sobre o tema. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: vitamina D, suplementação de vitamina D, benefícios da suplementação, polimorfismos no gene VDR, défice em vitamina D e patologias associadas aos polimorfismos no VDR.

1. Vitamina D

A vitamina D é uma hormona lipossolúvel que se obtém essencialmente através da exposição solar e pela ingestão de alguns alimentos. É pela síntese cutânea que ocorre o maior aporte de vitamina D (Santos, Fernandes & Garcia, 2015).

A vitamina D apresenta-se de duas formas: Endógena (vitamina D3 ou colecalciferol) é metabolizada na pele através do metabolismo do 7-deidrocolesterol sob influência da radiação UVB, e Exógena (vitamina D2 ou ergocalciferol) é produzida por ação da radiação UV no esteróide vegetal ergosterol, presente nos alimentos (Holick et al., 2011; Santos et al., 2015).

1.1 Farmacologia

A maior fonte de vitamina D situa-se na epiderme. A vitamina D3 é produzida na pele por uma reação desencadeada pelos raios UVB com um comprimento de onda entre os 290-315 nm. É uma reação não enzimática, fotolítica que converte o 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D3. Esta pré-vitamina vai sofrer ainda outra reação não enzimática, que vai originar na pele uma isomerização térmica que atinge, após 30 a 60 dias de exposição solar, um pico de vitamina D. Através da pele, a vitamina D3 entra na circulação e atinge o fígado, onde as enzimas P450 a vão converter em 25-hidroxivitamina D3 ou 25(OH)D3 (Lichtenstein et al., 2013). Esta, é obtida por síntese através da pele e pela sua ingestão, quer por alimentos ou por suplementação, liga-se às proteínas séricas e permanece, de forma estável, sendo a sua dosagem a forma mais indicada de avaliar os níveis corporais de vitamina D. É convertida em 1,25-diidroxivitamina D ou 1,25(OH)2D pela enzima CYP27B1, também designada por 1- α -hidroxilase das células epiteliais dos túbulos proximais renais. A 1,25(OH)2D liga-se aos recetores dos tecidos de alta afinidade e modula a expressão dos genes (Figura 1). Tem uma concentração de cerca de 0,1% e a sua síntese é estimulada pela PTH e inibida pelo fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23) que é produzido nos osteócitos. Assim sendo, uma diminuição da concentração de 25(OH)D3 estimula a produção de PTH (Hormona Paratiróide) (Lichtenstein et al., 2013; Kim, 2017).

Ao nível do intestino, a vitamina D estimula a absorção de cálcio e fósforo. Na ausência de vitamina D, apenas 10-15% do cálcio e 60% do fósforo que ingerimos são

absorvidos. Em quantidades suficientes, a absorção de cálcio aumenta entre 30-40% e de fósforo em 80% (Holick et al, 2011; Lichtenstein et al., 2013).

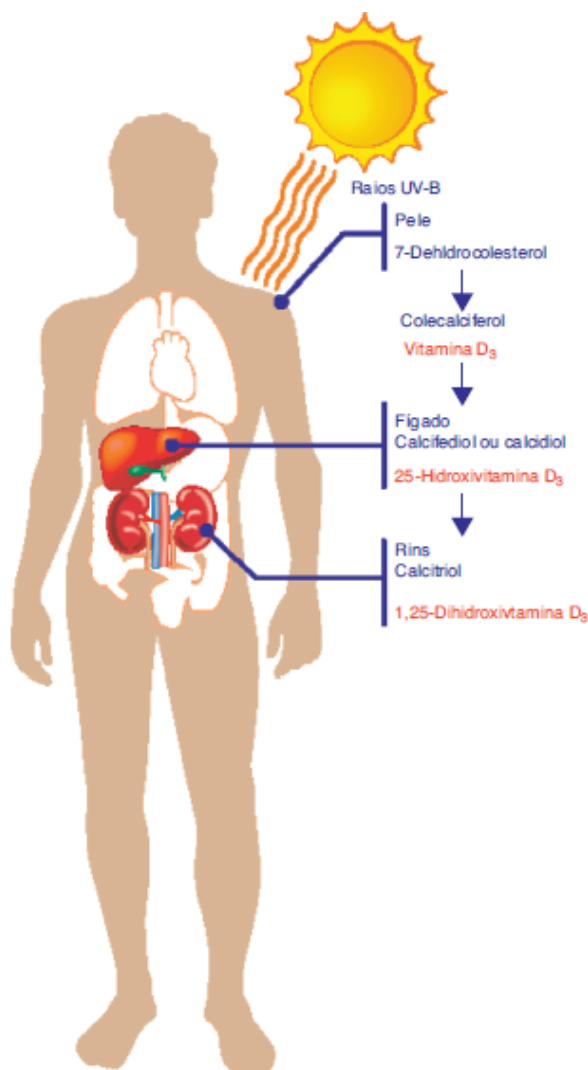


Figura 1. Metabolismo e diferentes formas da vitamina D. *Adaptado de:* Lichtenstein, et al., 2013.

1.2 Fontes de vitamina D

As necessidades diárias de vitamina D são de 600 UI para pessoas com idades compreendidas entre os 1 e os 70 anos e de 800 UI para pessoas com mais de 70 anos, o que resulta num nível sérico acima de 20 ng/mL. Os níveis séricos de vitamina D são dependentes de vários fatores, tais como, a obesidade, a exposição solar, atividade física, pigmentação, medicação e o estado nutricional de cada um. Doentes com

insuficiência renal crônica, ou que tenham realizado uma cirurgia bariátrica apresentam uma probabilidade mais elevada de apresentar um déficit de vitamina D. As pessoas de raça negra necessitam de 3 a 5 vezes mais exposição solar que os caucasianos, para produzirem as mesmas quantidades de vitamina D, uma vez que apresentam uma maior quantidade de melanina na pele. O uso de um protetor solar com FPC (fator de proteção cutâneo) de 30 diminui a produção da vitamina D em mais de 95% (Holick et al., 2011; Lichtenstein et al., 2013).

A vitamina D2 é obtida através da ingestão de alguns vegetais que tenham ergosterol na sua composição e a vitamina D3 que é produzida a nível cutâneo por ação da radiação UVB, encontra-se também presente em alguns alimentos como o salmão e a sardinha (Kennel, Drake & Hurley, 2010; Linchtenstein, 2013).

As fontes endógenas de vitamina D são mais duradouras do que as exógenas, no organismo. O quadro 1 indica a quantidade de vitamina D que pode ser encontrada em cada um dos alimentos referidos (Lichtenstein et al., 2013).

Quadro 1. Porções de vitamina D2 e D3 nas diferentes fontes. *Adaptado de: Lichtenstein et al., 2013; Holick & Chen, 2008.*

Fonte	Forma	Dose Unidades Internacionais (UI)
Salmão	D3,D2	300-1000/ 100 g de vitamina D3
Sardinha, Cavala e Atum	D3	230-300/ 100 g de vitamina D3
Laticínios	D2	40-100/ 200 g de vitamina D3
Gema Ovo	D3,D2	20/ unidade de vitamina D3 ou D2
Radiação UVB	D3, D2	10 000-20 000 (15-20 min de exposição solar)

As 20 000 UI de radiação UVB são equivalentes a uma exposição de dose eritematosa mínima (DEM) em fato de banho. Uma exposição apenas dos braços e das pernas de 0,5 DEM equivale à ingestão de cerca de 3000 UI de vitamina D3 (Holick & Chen, 2008).

Os cogumelos constituem uma fonte alimentar natural de vitamina D em que os seus níveis estão dependentes da exposição solar do alimento, ou seja, quanto maior a exposição solar destes, maior a quantidade de vitamina D. Os cogumelos do tipo *shiitake* apresentam uma maior concentração de vitamina D, em que uma chávena de chá deste tipo de cogumelos cozinhados têm cerca de 45 UI de vitamina D, em comparação com os cogumelos brancos que apenas contêm 12 UI (Lichtenstein et al., 2013).

1.3 Deficiência em Vitamina D

A deficiência em vitamina D é definida por níveis de 25(OH)D inferiores a 20ng/ml (Holick & Chen, 2008; Holick et al., 2011; Model, 2017). Atualmente, a insuficiência em vitamina D constitui uma epidemia que afeta cerca de mil milhões de pessoas em todo o Mundo (Holick et al., 2011). É estimado que entre 20 a 100% da população idosa dos EUA, Canadá e Europa apresente deficiência em vitamina D (Holick et al., 2011). Nas crianças, uma desmineralização óssea, pode levar a deformações ósseas, conhecidas como raquitismo. A insuficiência de alguns micronutrientes como o cálcio e a vitamina D é frequente em vários países, independentemente do estado nutricional. Vários estudos têm demonstrado que há uma associação entre o consumo de cálcio e os níveis séricos de vitamina D e as doenças metabólicas em crianças (Cunha et al., 2015). Na idade adulta, já existem minerais suficientes no esqueleto para prevenir a sua deformação, sendo que, esta deformação óssea, provocada por um défice em vitamina D, designada por osteomalacia é normalmente indetetável (Holick et al., 2011).

Uma vez que, a principal forma de obtenção da vitamina D é a via endógena, ou mais precisamente, por exposição à radiação UVB, os níveis desta vitamina, são influenciados por qualquer alteração à exposição solar (Quadro 2) (Alves, Bastos, Leitão, Marques & Ribeiro, 2013). Os níveis séricos de vitamina D podem também ser afetados por restrições de determinados alimentos que vão diminuir os valores de vitamina D₂ e D₃, ou por alguma alteração ao nível da biodisponibilidade metabolização ou na síntese de 25(OH)D ou de 1,25(OH)₂D (Holick et al., 2011; Alves et al., 2013).

Quadro 2. Causas associadas ao déficit de vitamina D; *Adaptado de: Alves et al., 2013; Lichtenstein et al., 2013.*

Diminuição da Absorção Cutânea	<ul style="list-style-type: none"> • Latitude • Tempo de Exposição • Hora do Dia • Estação do Ano • Uso de Protetor Solar • Tipo de Pele • Idade • Poluição • Vestuário • Danos na Pele
Diminuição da Biodisponibilidade	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome da Malabsorção (Doença Inflamatória Intestinal, Doença Celíaca) • Obesidade • Alimentação
Aumento do Metabolismo de 25(OH)D e 1,25(OH)2D	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos (Antiepiléticos, Antiretrovirais) • Doenças como: Tuberculose, Sarcoidose
Diminuição da Síntese de 25(OH)D	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência Hepática Severa
Aumento da Perda de 25(OH)D	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Nefrótico
Diminuição da Síntese de 1,25(OH)2D	<ul style="list-style-type: none"> • Doença Renal Crônica - Estádios 3 e 4

Uma diminuição da radiação UVB compromete a sua penetração na pele, afetando a síntese endógena de vitamina D. Pessoas com um tom de pele mais escuro apresentam uma proteção intrínseca à luz solar, pois, a elevada pigmentação da pele leva a que a absorção da radiação UVB seja feita maioritariamente pela melanina (Holick et al., 2011; Lichtenstein et al, 2013). A quantidade de radiação UVB que atinge a superfície cutânea está dependente de variados fatores: geográficos como a latitude e a altitude,

estação do ano, hora do dia, condições meteorológicas, entre outros. Quanto maior a latitude, menor é a intensidade da radiação UVB. A maneira habitual de vestir, o estilo de vida, o local de trabalho, o uso de protetor solar, são alguns dos fatores com impacto significativo na síntese por via endógena da vitamina D (Holick & Chen, 2008; Holick et al., 2011).

Associado ao facto do uso de protetor solar levar a uma diminuição da absorção da radiação solar, surge também o alerta em torno dos riscos associados à exposição solar sem o uso dos mesmos. O risco de desenvolvimento de uma neoplasia cutânea tem levado a um uso excessivo por parte da sociedade de protetores solares ou a uma abolição quase que completa da exposição à luz solar (Holick et al., 2011). A aplicação de um protetor solar com um FPC de 30 diminui a síntese de vitamina D3 cutânea em mais de 90%, diminuindo, assim, a síntese de vitamina D3 (Holick et al., 2011). O envelhecimento relaciona-se com uma diminuição do precursor cutâneo de vitamina D3, o 7-dehidrocolesterol (Holick & Chen, 2008; Santos et al., 2015). A obesidade também pode estar associada ao défice de vitamina D, através de uma relação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e um índice de massa corporal (IMC) superior a 30kg/m². Esta relação inversa pode ser explicada devido ao aumento do volume de distribuição de vitamina D lipossolúvel, que vai sair da circulação e ter tendência a acumular-se nos reservatórios de gordura corporal, logo, os níveis de 25(OH)D em circulação vão estar diminuídos (Holick & Chen, 2008; Gilaberte et al., 2011; Santo et al., 2015).

Quando há síndrome de malabsorção ou quando os doentes foram submetidos a uma cirurgia bariátrica, estes, não conseguem absorver vitaminas lipossolúveis como a vitamina D. Na síndrome nefrótica ocorre perda de 25(OH)D através da urina, associada à perda de proteínas. Algumas famílias de fármacos, antiepiléticos, antiretrovirais e glucocorticóides, potenciam o catabolismo de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D o que pode levar também a uma deficiência de vitamina D (Holick & Chen, 2008).

Determinadas doenças como: tuberculose e sarcoidose, linfomas e hipertireoidismo primário, podem aumentar o catabolismo de 25(OH)D e que podem originar uma hipovitaminose de vitamina D (Holick & Chen, 2008). Em Portugal, não existem estudos de carácter epidemiológico que indiquem uma carência em vitamina D, contudo, vários estudos na Europa demonstraram uma quantidade considerável de

défice desta vitamina, sendo de esperar que a realidade em Portugal não seja muito diferente (Santos et al., 2015). Como consequência da evidência cada vez mais acentuada, de uma tendência crescente por carência em vitamina D na população e as condições clínicas que estas implicam, este, é considerado, atualmente, um problema de saúde pública (Santos et al., 2015).

Um estudo português realizado por Santiago et al. (2012) analisou a 123 doentes os níveis de vitamina D, estes, maioritariamente mulheres, internados num, Serviço de Medicina Interna, onde cerca de 67,5% apresentavam hipovitaminose D, com valores de calcifediol inferiores a 10 ng/ml. Esta condição manifestou-se maioritariamente em idosos acamados e em insuficientes renais crónicos. Foi realizada também uma análise multivariada que indicou que o consumo de fármacos diuréticos, como por exemplo a furosemida e uma albumina sérica inferior a 3,25 g/dl, estão relacionados com uma maior probabilidade de desenvolver uma hipovitaminose D grave. O facto de existirem doentes polimedicados com fármacos que podem causar interferência na absorção ou na metabolização da vitamina D e também pelo estudo ter sido realizado nos meses de Abril e Maio, meses em que as reservas de calcifediol estão reduzidas, são fatores que terão contribuído para uma prevalência elevada de carência em vitamina D. O facto de estarem internados, limitou a sua exposição ao sol, o que levou a uma diminuição da síntese cutânea. Nos doentes insuficientes renais, a produção de calcifediol é diminuída, pois há uma menor filtração glomerular, existe perda de 1- α - hidroxilase. Estes doentes, apresentam uma deficiência em calcitriol e uma maior perda de proteínas transportadoras de vitamina D. A presença de hipovitaminose D grave no grupo de doentes estudado, incentiva a uma monitorização e determinação das concentrações plasmáticas de 25(OH)D de modo a ser iniciada uma terapêutica preventiva (Santiago et al., 2012).

1.4 Orientações Clínicas- Diagnóstico

O parâmetro que melhor avalia as reservas de vitamina D corporais é o doseamento de calcifediol total. O doseamento de 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃ facilitam a monitorização da terapêutica (Kennel et al., 2010).

O calcifediol é a forma mais abundante de vitamina D no organismo, apresentando um tempo de semivida de 2 a 3 semanas, sendo, assim, o melhor indicador para monitorizar a vitamina D, devido à sua longa semivida e ao facto de a sua concentração não estar sob uma regulação homeostática restrita (Kennel et al., 2010).

A concentração plasmática de 25(OH)D é dependente da quantidade de vitamina D que chega ao fígado e do calcitriol produzido. Estes são influenciados diretamente, pela quantidade de vitamina D que entra no organismo quer por via endógena, quer por via exógena, pela percentagem de massa gorda e de massa magra, volume dos compartimentos extracelulares, entre outros fatores. Todos estes podem influenciar a entrada de vitamina D no fígado e de 25(OH)D nos tecidos alvo e a eficácia da captação e da conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)2D. Assim, a interpretação dos valores de 25(OH)D tem de contabilizar as necessidades fisiológicas, a quantidade de tecido adiposo existente, o volume de plasma e fatores como o envelhecimento, doenças na função hepática e/ou renal e malnutrição (Kennel et al., 2010; Castro, 2011).

Os valores de calcitriol circulante são regulados pelos níveis séricos de PTH, cálcio e fosfato, não traduzem os valores de vitamina D e normalmente não sofrem alterações. É útil o doseamento dos seus valores em casos de doenças crónicas renais, doenças hereditárias que perdem fosfato, osteomalacia congénita, raquitismo e doenças granulomatosas (Holick & Chen, 2008; Castro, 2011).

O doseamento de 25(OH)D é referido como o ideal em grupos com risco elevado de desenvolver uma deficiência em vitamina D e nos quais se espere uma melhoria imediata dos níveis da mesma (Quadro 3) (Holick & Chen, 2008; Castro, 2011).

Quadro 3. Condições clínicas para o doseamento de 25(OH)D. *Adaptado de: Holick & Chen, 2008.*

Condições Clínicas para o Doseamento de 25(OH)D
Raquitismo
Osteoporose
Osteomalacia
Doença Renal Crónica
Falência Renal

Síndrome da Malabsorção: Fibrose Quística Cirurgia Bariátrica Doença de Crohn
Hiperparatiroidismo
Fármacos
Mulheres Grávidas e a Amamentar
Adultos Obesos com História de quedas
Obesidade
Tuberculose e Sarcoidose

Das diferentes metodologias de quantificação existentes de 25(OH)D, os imunoensaios, como os Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) são os métodos mais utilizados atualmente para o doseamento de 25(OH)D total (Lichtenstein et al., 2013). Os métodos de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) e Espectrometria de Massa de Cromatografia Líquida (LC-MS), quantificam, separadamente, os níveis de 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃, no entanto, não está comprovada, a evidência clínica da importância da quantificação destes valores em separado (Kennel et al., 2010). Estes testes ainda não são muito realizados, apenas o são quando há a probabilidade de desenvolver uma patologia grave ou onde há dados evidentes nos resultados dos exames que indiquem um déficit em vitamina D (Kenne et al., 2010).

O valor de calcifediol sérico indica uma avaliação exata da quantidade de vitamina D no organismo, o que permite classificar se há ou não necessidade de terapêutica e se sim, qual a dose necessária (Kennel et al., 2010; Holick et al., 2011).

A PTH é referida como o marcador da vitamina D, uma vez que a sua concentração elevada, constitui um fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose e a suplementação em vitamina D conduz ao decréscimo da sua concentração (Kennel et al., 2010).

Em doentes com sintomas na estrutura musculoesquelética, como dor óssea, mialgias e fraqueza, deverá ser efetuado um rastreio de rotina à existência de hipovitaminose D, uma vez que estes sintomas estão na maioria dos casos, presentes mas, são mal avaliados (Kenne et al., 2010).

1.5 Toxicidade da Vitamina D

Uma quantidade excessiva de vitamina D não é normalmente obtida quer por via endógena quer por via exógena, sendo raros os casos de intoxicação. Mesmo que haja um excesso de exposição solar ou do consumo de alimentos ricos em vitamina D excecionalmente, uma hipervitaminose em vitamina D iatrogénica pode dar origem a sintomas como hipercalcémia, vômitos, sede, poliúria, prisão de ventre, perda de apetite entre outras complicações (Holick et al., 2011; Marins et al., 2014).

São raros os casos relatados de intoxicação por vitamina D, sendo esta explicada pela capacidade do rim em limitar a produção de calcitriol. Os níveis elevados de calcitriol inibem a PTH de forma direta por uma resposta mediada pela vitamina D ao nível daquele gene e de forma indireta por um aumento da absorção de cálcio no intestino (Holick et al., 2011).

A dose de vitamina D necessária para induzir toxicidade depende de doente para doente e está dependente de fatores como a absorção, metabolismo e armazenamento (Holick et al., 2011). Uma intoxicação por vitamina D segundo Holick & Chen (2008), situa-se em valores de 25(OH)D superiores a 150 ng/ml.

Uma hipervitaminose não deve ter apenas como base de diagnóstico os níveis elevados de 25(OH)D, deve também ser analisada a existência de hipercalcémia acompanhada de hiperfosfatémia e hipercalciúria (Kennel et al., 2010; Marins et al., 2014).

Para estes casos, o tratamento é suprimir a administração de vitamina D e cálcio (Holick et al., 2011).

1.6 Relação entre o Cálcio e a Vitamina D

As hormonas são produzidas no organismo e atuam como sinais internos que vão controlar o metabolismo e funções como o crescimento das células e tecidos, os níveis de açúcar no sangue, a frequência cardíaca, a pressão arterial, entre outras. Estas são produzidas num órgão e através da corrente sanguínea são transportadas até ao órgão alvo onde vão exercer a sua função. Em relação à vitamina D, a 1,25(OH)₂D é

produzida nos rins, é segregada para a corrente sanguínea e no intestino delgado, acumula-se no núcleo das células intestinais, regulando, assim, a absorção de cálcio com origem na dieta. Quando a quantidade de cálcio ingerida através da alimentação aumenta, a quantidade de vitamina D ativa diminui, tendo o cálcio e a vitamina D uma relação diretamente proporcional, assim sendo, a vitamina D é designada como a hormona reguladora de cálcio. Quando necessitamos de cálcio, a glândula da paratiróide envia a hormona para os rins para estimular a 1,25(OH)₂D, no intestino esta, vai ordenar a transferência de cálcio dos alimentos para a corrente sanguínea. Quando a ingestão de cálcio é baixa, e não é suficiente para assegurar as funções normais, a vitamina D e a PTH vão dar origem a um processo de retirada de cálcio que está armazenado nos ossos, através da emissão de sinais para os osteoblastos (células responsáveis pela formação do osso), para que estes expressem a proteína RANKL (recetor ativador do ligante NF-Kappa β), que funciona como um “ímã” que vai atrair e ligar os monócitos na medula óssea. Através desta ligação, vão formar-se células grandes com vários núcleos que vão libertar ácidos e enzimas que vão extrair o cálcio que está armazenado nos ossos e promover a sua libertação (Holick et al., 2011; Christakos et al., 2016).

O cálcio é extremamente importante no nosso organismo para a contração muscular cardíaca e esquelética, para a contração e expansão dos vasos sanguíneos, para a segregação de hormonas e enzimas e na transmissão de impulsos pelo sistema nervoso. Assim, um equilíbrio entre a formação óssea e a reabsorção de cálcio é necessário para que todas as suas funções no organismo não estejam comprometidas. Este equilíbrio altera-se com o avançar da idade. Nas crianças, a formação de osso é superior à reabsorção, nos adolescente e adultos jovens, estes dois processos igualam-se. Em adultos mais velhos, em especial nas mulheres na menopausa, a destruição do osso é superior à sua reconstrução, o que origina a perda óssea que pode resultar ao longo do tempo em osteoporose (Soliman, Sanatis, Kassem, Elalaily & Beidair, 2014; Christakos et al., 2016).

Segundo Holick & Chen (2008), 60% do cálcio proveniente da dieta é absorvido na infância e na adolescência, quando os ossos estão a crescer, por isto, os adolescentes devem ingerir 1300 mg de cálcio por dia. Nos adultos, esta absorção diminui para 30 a 40%.

Contrariamente ao que acontece com a vitamina D é fácil obter cálcio através da alimentação ou pela suplementação. Da alimentação pode ser obtido através do leite, iogurtes, queijo e de alguns vegetais como os brócolos, couves de folha verde, frutos secos e de derivados de soja como o tofu. Se nos alimentarmos bem, incluindo alguns destes alimentos na nossa dieta, a suplementação não é necessária (Quadro 4) (Lichtenstein et al., 2013).

Quadro 4. Quantidade necessária de cálcio que deve ser ingerida diariamente. *Adaptado de: Alves et al., 2013.*

Crianças	Cálcio mg/dia
1 aos 3 anos	500
4 aos 8 anos	800
9 aos 18 anos	1300
Adultos	
19 aos 50 anos	1000
Mais de 51 anos	1200
Mulheres Grávidas e a Amamentar	
Até aos 19 anos	1300
Mais de 20 anos	1000

1.7 Suplementos de Vitamina D Comercializados em Portugal

O recurso à suplementação por vitamina D é uma forma segura e eficaz de ajustar os níveis séricos da mesma no organismo, principalmente em grupos que apresentem carência na mesma ou risco de a atingir (Holick et al., 2011).

Vários são os estudos que referem as quantidades necessárias de vitamina D2 e D3 para alcançar o nível adequado de 25(OH)D. Ambas as formas são equivalentes e contribuem de igual modo para o aumento sérico de 25(OH)D. Considerando-se um valor sérico de 0,4 ng/ml/μg de 25(OH)D, este indica que a ingestão de 100 UI/dia de vitamina D aumenta em 1 ng/ml o valor de 25(OH)D (Holick et al., 2011; Alves et al., 2013). No entanto, verificou-se que apesar de os aumentos séricos de 25(OH)D, com

vitamina D2 ou D3 serem idênticos, passados 3 dias, em doentes que foram tratados com vitamina D3, os valores continuam a aumentar até 14 dias após, já os doentes tratados com vitamina D2, os níveis séricos começam a diminuir logo ao 14º dia, verificando-se, assim, que a diferença entre estas duas formas de vitamina D pode estar relacionada com o tempo de semivida sérico de cada uma, sendo este facto bastante relevante do ponto de vista clínico, uma vez que permite antecipar ou prever a frequência da dose necessária para cada doente e a sua monitorização (Kennel et al., 2010; Holick et al, 2011). Uma única dose de 50 000 UI de vitamina D2 ou D3 produz um aumento semelhante na concentração de 25(OH)D mas, uma vez que a forma D3 apresenta uma maior semivida sérica, a frequência e a dose podem ser diminuídas (Holick et al., 2011).

Em Portugal, os suplementos disponíveis no mercado com vitamina D estão associados a outras substâncias, na sua maioria. Esta encontra-se sob a forma de ergocalciferol ou colecalciferol (Quadro 5) (Infarmed, 2017).

Quadro 5. Suplementos sujeitos e não sujeitos a receita médica, disponíveis em Portugal. *Adaptado de: Infarmed, 2017.*

DCI	Nome Comercial	Forma Farmacêutica	Dose Diária
MSRM			
Colecalciferol	Deltius®	Solução oral	25 000 UI/ 2,5 mL
Colecalciferol	Vigantol®	Solução oral	0,5 mg/mL
Colecalciferol	Egostar®	Comprimido revestido	22 400 UI
Colecalciferol	Molinar®	Comprimido revestido	22 400 UI
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol	Calcimed D ₃ ®	Comprimido mastigar	1000 mg + 880 UI
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol	Densical D®	Comprimido mastigar	1500 mg + 400 UI
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol	Calcitab D	Comprimido mastigar	1500 mg + 400 UI
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol	Calcium D® Sandoz	Comprimido efervescente	1500 mg + 400 UI
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol	Cálcio + Vitamina D ₃ ® Ratiopharm	Comprimido efervescente	1500 mg + 400 UI
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol	Ideos®	Comprimido mastigar	1250 mg + 400 UI
Ácido Alendrónico + Colecalciferol	Adrovan®	Comprimido revestido	70 mg + 2800 UI Ou 70 mg + 5600 UI
Ácido Alendrónico + Colecalciferol	Fosavance®	Comprimido revestido	70 mg + 2800 UI Ou 70 mg + 5600 UI
MNSRM			

Colecalciferol	D. Med Azevedos®	Solução oral	25 000 UI/ 1 mL
Gluconato de Cálcio + Hidrogenofosfato + Colecalciferol	Dagravit D Calcium®	Comprimido mastigar	250 mg + 250 mg + 100 UI
Colecalciferol	Bioactivo Vitamina D®	Cápsulas	1520 UI
Colecalciferol	Absorvit Vita D®	Solução oral	600 UI
Citrato de Cálcio + Colecalciferol	Solgar calcium citrato + Vitamina D®	Comprimido revestido	1000 mg + 600 UI
Colecalciferol	Vigantoletten®	Granulado	1000 UI
Colecalciferol	Solgar Vitamina D ₃ ®	Comprimido revestido	4000 UI 2200 UI 1000 UI 600 UI 400 UI

O principal objetivo de suprimir um défice em vitamina D consiste na normalização do quadro clínico e bioquímico, por forma a não se desenvolver hipercalcémia, hiperfosfatémia, hipercalcúria e nefrolitíase. Assim, estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, para que as doses de vitamina D, cálcio e fósforo ingeridas sejam as adequadas (Sai et al., 2011).

Em Portugal, a Circular Normativa da Direção Geral de Saúde, datada de 2008 sobre a suplementação de cálcio e vitamina D em idosos, refere que é aceitável um valor de 50 nmol/L de 25(OH)D e ainda é aconselhado a toma conjunta de um suplemento de cálcio juntamente com a vitamina D, em doses de 700 a 800 UI, de modo a torna-la mais efetiva. A dose de cálcio obtida por suplementação, não deve exceder os 1000-1200 mg por dia. O cálcio tem um papel importante na supressão da PTH, se os níveis de 25(OH)D forem baixos. Em doente acamados ou imobilizados estes suplementos devem ser evitados para que não ocorra litíase renal. Ter também especial atenção nos doentes com insuficiência renal, devido à hipercalcémia que vai agravar o funcionamento renal (DGS, 2008).

Crianças e adultos obesos e doentes que tomem alguns fármacos como os anticonvulsivantes, corticóides, antifúngicos e antiretrovirais, sugere-se que precisem de um nível de vitamina D até três vezes maior ao seu grupo etário correspondente para cobrirem as necessidades do organismo (Holick et al., 2011).

Na presença de granulomatoses, sarcoidose, tuberculose, infeções fúngicas ou linfomas, existem macrófagos ativos que produzem calcitriol de forma descontrolada.

Nestes doentes, há uma absorção e utilização de cálcio mais eficaz, o que pode levar a hipercalcúria e hipercalcémia, por isto, os níveis de 25(OH)D e cálcio devem ser devidamente monitorizados. A presença de hipercalcúria e hipercalcémia são condições verificadas em doentes com sarcoidose e com valores de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL (Holick et al., 2011).

1.8 Recomendações Atuais

Em Portugal, são vários os suplementos comercializados, de vitamina D, como foi referido anteriormente. Não se conhece, até à data, a prevalência de valores insuficientes de vitamina D na população portuguesa (Declaração Portuguesa de vitamina D, 2009).

As últimas recomendações publicadas, na Endocrine Society (2011), referem que, crianças até 1 ano de idade precisam de 400 UI/ dia em que 1 UI corresponde a 25 ng. A partir de 1 ano de idade e até aos 18 anos e na idade adulta, necessitam de cerca de 600 UI/dia para um desenvolvimento ósseo dentro da normalidade nos idosos, a partir dos 70 anos, as necessidades aumentam e a vitamina D não é exceção, sendo que são necessárias 800 UI/dia da mesma. Para que os níveis de vitamina D séricos se mantenham num valor suficiente (30 ng/mL), poderão ser necessários suplementos, em que as quantidades ingeridas podem ser de 1500-2000 UI de vitamina D. Em mulheres grávidas ou a amamentar é necessário manter o nível de 25(OH)D nos 30 ng/mL, para tal, torna-se necessário a toma de um suplemento para garantir estes valores. É sugerido que, todos os indivíduos com um défice de vitamina D ingiram 50 000 UI por semana de vitamina D2 ou D3, durante cerca de 8 semanas, até atingir os 30 ng/mL. Em doentes com obesidade, malabsorção, sob medicação, condições que afetam o metabolismo normal da vitamina D, a dose ingerida deve ser superior, sendo recomendado uma dose de 6000 a 10 000 UI/dia, até se atingir o nível adequado, após este ser atingido, deve-se ingerir uma dose de manutenção entre 3000 a 6000 UI/dia (Quadro 6) (Alves et al., 2013).

Quadro 6. Recomendações para indivíduos com déficit em vitamina D. *Adaptado de: Alves et al., 2013.*

Grupo Etário (Anos)	Dose Diária Mínima Recomendada (UI)/dia	Dose Necessária Para >30 ng/mL de 25(OH)D (UI)/dia
<1	400	1000
1-18	600	1000
19-50	600	1500-2000
50-70	600	1500-2000
>70	800	1500-2000
Condições Especiais		
Grávidas e Amamentar	600	1500-2000
Obesidade, Malabsorção, Alguns Fármacos	Depende se for em adultos ou crianças, 2x superior ao indicado para o grupo etário.	

2. Gene VDR

O gene que codifica para o VDR, tem a sua localização no cromossoma 12q13.11 e tem cerca de 100 Kb de comprimento, encontram-se divididos em 8 intrões e 9 exões (Baeke et al., 2010; Christakos et al., 2016).

A ação da 1,25(OH)₂D é mediada pelo VDR que faz parte integrante de uma superfamília de recetores nucleares hormonais, atuando como uma fator de transcrição que depende de um ligando, o qual vai determinar, uma resposta por regulação da transcrição de alguns genes (Abbas, 2017). Esta ligação da 1,25(OH)₂D ao VDR vai induzir uma mudança ao nível da conformação do VDR, permitindo que este forme um heterodímero com o recetor X retinóico (RXR) (Abbas, 2017; Rosas-Peralta et al., 2017). A proteína VDR humana é composta por 427 aminoácidos no ser humano (Christakos et al., 2016). Devido ao seu domínio bem definido, para ligação com o DNA, o heterodímero formado pelo VDR, vai ligar-se a sequências específicas do designadas elementos de resposta à vitamina D (VDRE), estes, estão localizados nas regiões promotoras de genes (Zhou et al., 2009; Abbas, 2017; Rosas-Peralta et al., 2017).

A vasta distribuição do VDR, pelos mais variados tecidos, dá-nos informação acerca da vitamina D e do seu modo de atuação no sistema imunitário, na neuroproteção, na função cardíaca, no sistema reprodutor, na glândula mamária, no sistema endócrino e no músculo liso e esquelético. Por ser expresso em todos estes sistemas e tecidos, o VDR é classificado como pleiotrópico (Zhou et al., 2009; Christakos et al., 2016; Abbas, 2017; Rosas-Peralta et al., 2017).

2.1 Polimorfismos no Gene VDR

Um polimorfismo é definido como uma variação fenotípica com a capacidade de apresentarem diferentes formas nos alelos de um mesmo gene, com uma frequência superior a 1% na população. Ocorrem variações na sequência de DNA na população e que podem ou não provocar efeitos biológicos. Por ocorrerem de forma abundante no genoma humano, são estudados com o objetivo de explicar as variações que podem

levar ao risco de desenvolvimento de algumas doenças (Kostner et al., 2009). A maioria dos polimorfismos estudados no gene VDR são polimorfismos de comprimento do fragmento de restrição (RFLP) com efeito funcional ainda desconhecido (Kostner et al., 2009).

Atualmente são quatro os polimorfismos comuns de nucleótidos no gene VDR, sendo os mais estudados são: BsmI, FokI, TaqI e ApaI (Yang, Wu, Fan, & Ma, 2015). O polimorfismo FokI (rs10735810) situa-se no exão 2, o TaqI (rs731236) no exão 9 e os polimorfismos BsmI (rs1544410) e ApaI (rs7975232) encontram-se ambos no intrão 8 (Baeke et al., 2010; Christakos et al., 2016). No polimorfismo BsmI, a nomenclatura do alelo “B” identifica o alelo com presença de adenina e “b” para o alelo com a presença de guanina. O FokI resulta da substituição de citosina por timina, dando origem a um codão de iniciação o ATG. O “F” define a presença de C e na primeira posição contem o aminoácido metionina. A ausência de local de clivagem é definido com “F”, a presença de T indica um novo local de iniciação e este origina a partir daqui, a tradução, originando uma proteína com menos três aminoácidos. A proteína VDR mais curta, constituída por 424 resíduos de aminoácidos, em vez de 427, apresenta uma maior ativação das células-alvo, o que resulta numa diferença na modulação de alguns fatores de transcrição, onde atua a vitamina D (Angnello, Scazzone, Ragonese, et al., 2016; Landel, Annweiler, Millet, et al., 2016).

O ApaI é designado pela substituição de citosina-adenina, o “A” é utilizado para a adenina e o “a” para o alelo com a citosina. O TaqI define-se pela substituição timina-citosina, o T representa a presença de timina e “t” a citosina (Figura 2) (Vikrant et al., 2017).

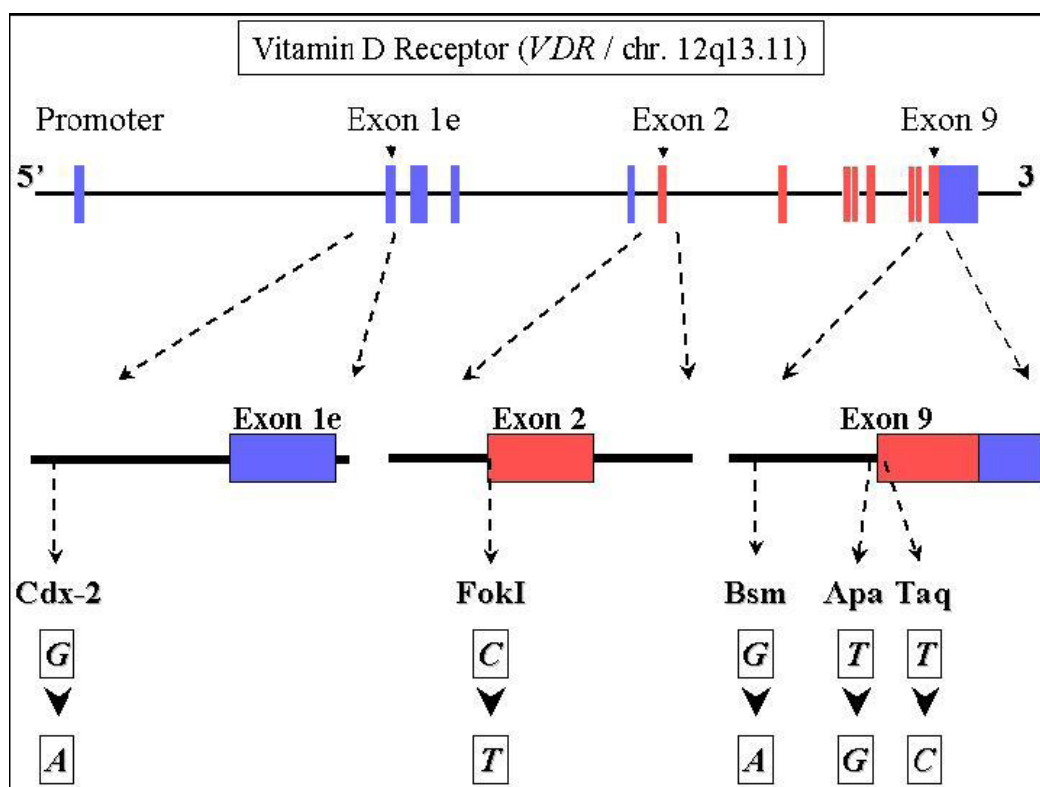


Figura 2. Estrutura do gene VDR e localização dos polimorfismos. *Adaptado de: Kostner et al., 2009.*

São polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP), em que o FokI está na extremidade 5' do gene VDR e os outros polimorfismos referidos estão na extremidade 3' do mesmo. Estes, não alteram a sequência de aminoácidos da proteína codificada, no entanto, podem modificar a expressão gênica, por regulação da estabilidade do RNAm (Kostner et al., 2009).

O desequilíbrio de ligação (DL) indica a co-ocorrência de alelos correspondentes a polimorfismos adjacentes. Assim, a presença de um polimorfismo prevê a presença de outro, ligados entre si, devido a uma recombinação aquando da evolução dos mesmos. Quando existem muitos DL, numa área específica, apenas vão existir haplótipos em número limitado. Os haplótipos são definidos como blocos de alelos ligados, resultantes de polimorfismos adjacentes, em que o seu tamanho pode variar entre 5-50 kb. No gene VDR, a extensão de haplótipos e de DL pode ser útil para analisar em que medida um polimorfismo pode estar associado ao risco de desenvolver determinada patologia (Kostner et al., 2009). São três os haplótipos bem definidos que envolvem os polimorfismos ApaI, BsmI e TaqI do gene VDR, atualmente, sendo estes, o baT, BAAt e bAT. Os haplótipos baT e BAAt, num estudo, foram encontrados em cerca de 40% dos

indivíduos com Euro descendência. Estes têm ainda pouca relevância, apesar de algumas evidências indicarem a associação do haplótipo BAt com uma estabilidade superior do RNAm (Kostner et al., 2009).

Estes SNP provocam um impacto na saúde, uma vez que os indivíduos apresentam um maior risco de desenvolver doenças ao nível dos ossos e cancro (Schuch, 2011). O gene VDR tem sido referenciado como estando envolvido nos processos de envelhecimento, longevidade e também que a relação entre os polimorfismos no mesmo, estão ligados à ocorrência de fraturas, osteoporose e com a densidade mineral óssea (DMO) (Bellan, Pirisi & Sainaghi, 2015).

Os polimorfismos no gene VDR estão associados aos níveis plasmáticos de calcitriol, às variações de cálcio no plasma e à excreção de cálcio através da urina. Estes são também referenciados quando se fala na suscetibilidade para o desenvolvimento de neoplasias, como já referido anteriormente, entre as quais o cancro da mama, pele, próstata e coloretal, infeções bacterianas ou por vírus, doenças autoimunes ou alérgicas (Raimondi et al., 2009).

Os genótipos são referenciados com a primeira letra do nome da enzima com letra maiúscula, o que indica a ausência da sequência de hidrólise e com letra minúscula é indicada a presença da mesma sequência. Os polimorfismos no gene VDR na sua maioria, são identificados em regiões reguladoras, não determinando alterações ao nível estrutural, mas podem ocorrer alterações da expressão genética (Cauci et al., 2017).

2.2 Consequências Patológicas

2.2.1 Sistema Imunitário

A vitamina D regula o sistema imunitário de duas formas, através da imunidade inata e adaptativa. A resposta imunitária inata consiste na ativação de monócitos e macrófagos, que têm a capacidade de reconhecer possíveis organismos patogénicos e, assim, fornecem a primeira defesa contra organismos externos, através do aumento da atividade antimicrobiana dos macrófagos e através do aumento da atividade fagocítica e quimiotática das mesmas. Um défice de vitamina D diminui o amadurecimento dos

macrófagos, a sua capacidade para produzir antígenos de superfície específicos, a fosfatase ácida enzimática e a secreção de peróxido de hidrogênio, funções essenciais para a ação antimicrobiana destes. Para além disto, a regulação positiva do VDR na ativação do recetor de monócitos e de macrófagos, conduz a uma indução de catelicidinas, uma família de polipéptidos que se encontram nos lisossomas dos macrófagos e nos leucócitos polimorfonucleares que participam de forma ativa na resposta inata do sistema imunitário. A produção de catelicidina aumenta, após uma infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, através dos macrófagos que reconhecem os organismos patogénicos e aumentam a expressão de VDR, ativando o gene da catelicidina e matando, assim, o *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 3) (Bizzaro, Antico, Fortunato & Bizzaro, 2017).

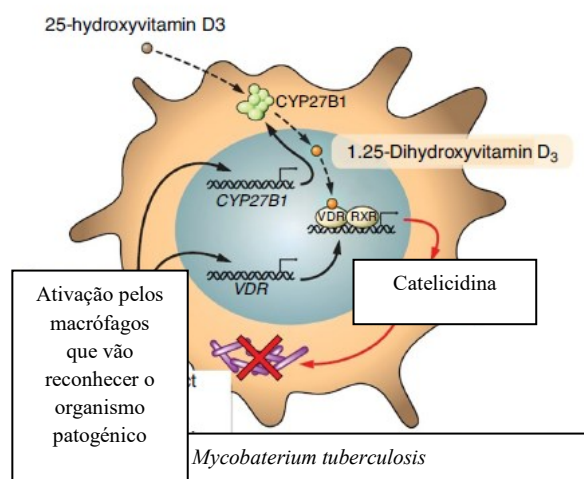


Figura 3. Produção de catelicidinas por estimulação da vitamina D. *Adaptado de: Rosas-Peralta et al., 2017.*

A vitamina D atua no sistema imunitário por efeitos imunomoduladores nas células da imunidade inata, por ação na regulação e diferenciação dos linfócitos, macrófagos e das células natural killer (NK), interferindo também, na produção de citocinas. Verifica-se uma diminuição de Interleucina-2 (IL-2), de Interferão-gama (IFN- γ), da expressão de Interleucina-6 (IL-6) e da produção de anticorpos pelos linfócitos B. Este efeito da vitamina D destaca-se principalmente nas células dendríticas. A vitamina D vai inibir a maturação e diferenciação das mesmas e, como consequência, reduz a expressão das moléculas do Complexo Major de

Histocompatibilidade (CMH) classe II e de moléculas co estimuladoras como os CD40 e CD80 (Bellan et al., 2015; Rosas-Peralta et al., 2017).

A Interleucina-12 (IL-12) é uma citocina imunoestimuladora que é secretada através das células dendríticas, sendo essencial para a resposta do sistema imunitário do fenótipo T helper 1 (Th1). A 1,25(OH)₂D vai inibir a IL-12, o que vai mudar o fenótipo da resposta imunitária para T helper 2 (Th2). A vitamina D aumenta a produção de IL-10, uma citocina com várias ações anti-inflamatórias, mas por outro lado, vai diminuir a produção de TNF- α (fator de necrose tumoral), IL-1 α e IL-6 (Figura 4) (Bizzaro et al., 2017; Rosas-Peralta et al., 2017).

A imunidade adaptativa é influenciada pela vitamina D de várias formas: sobre os monócitos e macrófagos impedindo a sua proliferação em células dendríticas. Tem também um papel importante na quimiotaxia e fagocitose, aumentando as atividades antimicrobianas das células mielóides (Bizzaro et al., 2017). Ao nível dos linfócitos B, inibe a sua proliferação, a sua diferenciação para plasmócitos e a secreção de imunoglobulinas (IgG e IgM) (Bellan et al., 2015). A vitamina D atua diminuindo a capacidade de originar células dendríticas e a expressão de quimiocinas são moduladas por esta, distorcendo, assim, o equilíbrio Th1/Th2 para uma resposta de Th2 mais ampla, o que conduz a um aumento de linfócitos T reguladores (Bizzaro et al., 2017).

O risco do desenvolvimento de doenças autoimunes ao nível da tiróide está associado aos polimorfismos BsmI e TaqI, já o aumento do risco de lúpus eritematoso sistémico (LES), encontra-se mais associado aos polimorfismos BsmI e FokI (Rosas-Peralta et al., 2017). O polimorfismo FokI pode afetar a suscetibilidade de cada individuo para a nefropatia diabética, já os polimorfismos ApaI, BsmI e TaqI são fatores de risco associados a uma maior probabilidade para a presença de artrite reumatóide (AR) (Bizzaro et al., 2017). Com isto, verifica-se uma ligação entre os valores de vitamina D no organismo e as doenças autoimunes, facto que parece relevante para a homeostase do sistema imunitário (Bizzaro et al., 2017; Rosas-Peralta et al., 2017).

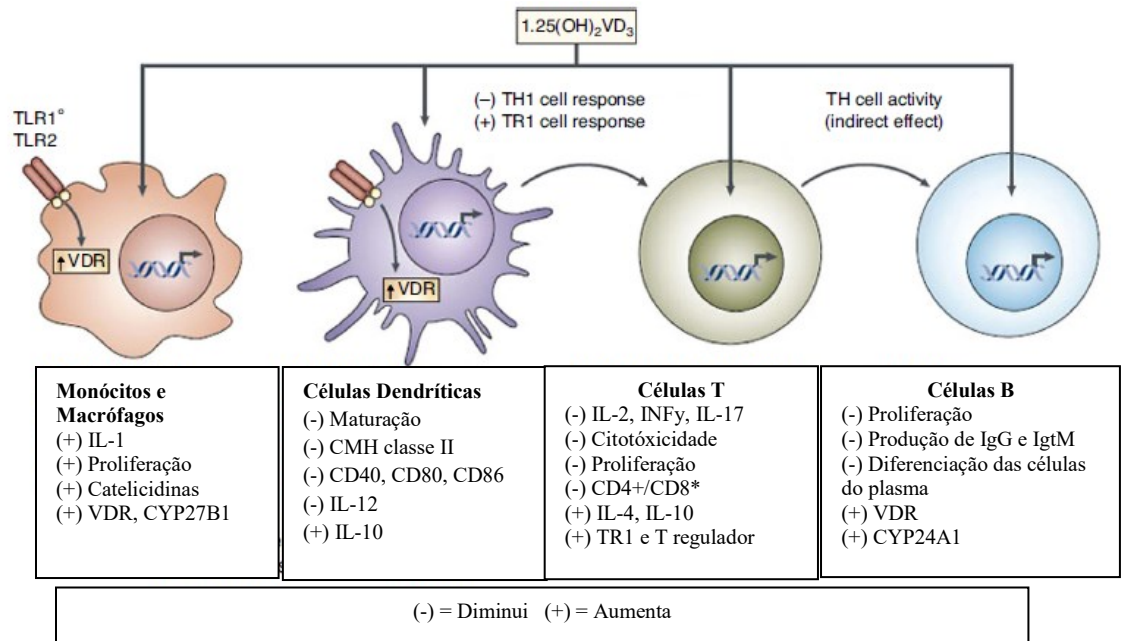


Figura 4. Efeitos da vitamina D na resposta imunitária. *Adaptado de: Rosas-Peralta et al., 2017.*

2.2.2 Cancro

O elevado número de genes regulados pelo VDR reflete tanto a sua vasta distribuição como da enzima 1α -hidroxilase nos mais diversos órgãos e tecidos. São conhecidos dois fatores que limitam a expressão do VDR, o cálcio e a enzima $1,25(\text{OH})\text{D}_2$, ambos são essenciais para a sua expressão, nos rins e nas glândulas paratiróides. As variações genéticas do VDR, ou seja, os seus polimorfismos, estão associadas ao risco do desenvolvimento de cancro, de vários tipos. O polimorfismo que está mais associado ao desenvolvimento de cancro é os BsmI, que contem 3 variantes: BB, Bb e bb. Associado a uma baixa concentração de $1,25(\text{OH})\text{D}_2$ está o genótipo bb, que esta presente em cerca de 35% da população dos EUA. Nos homens com o genótipo bb há uma maior prevalência para o desenvolvimento de cancro do cólon, por comparação com a presença do genótipo BB. Quando o valor sérico de $25(\text{OH})\text{D}$ é baixo, em homens, os que tem o genótipo bb apresentam uma maior incidência para o cancro da próstata. Nas mulheres, o cancro da mama têm um risco mais elevado. Quando o genótipo bb está presente, e uma probabilidade superior para o desenvolvimento de metástases, em comparação com o genótipo BB (Quadro 7) (Garland, Gorham, Mohr & Garland, 2009; Kostner et al., 2009; Vikrant et al., 2017).

Quadro 7. Polimorfismo BsmI. *Adaptado de: Vikrant et al., 2017.*

BsmI	
BB	
Bb	
Bb	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa concentração de 1,25(OH)₂D • Presente em cerca de 35 % da população dos EUA • Nos homens, maior prevalência de cancro da próstata • Nas mulheres maior risco de cancro da mama • Maior probabilidade para o desenvolvimento de metástases

O polimorfismo TaqI apresenta de igual modo, três formas: TT, Tt e tt. O genótipo TT presente nos homens apresenta uma probabilidade superior de desenvolver cancro na próstata, em comparação com outro genótipo. No cancro da mama, a presença deste genótipo, aumenta a probabilidade de se desenvolverem metástases linfáticas (Quadro 8) (Kostner et al., 2009).

Quadro 8. Polimorfismo TaqI. *Adaptado de: Kostner et al., 2017.*

TaqI	
TT	<ul style="list-style-type: none"> • Maior probabilidade de desenvolver cancro na próstata • Maior probabilidade de desenvolver metástases linfáticas no cancro da mama
Tt	
tt	

Alguns estudos evidenciam que há uma ligação entre o polimorfismo do gene VDR FokI e o risco de desenvolver cancro da mama, próstata e melanoma. Há também forte evidência de um prognóstico desfavorável no cancro da próstata estar associado ao polimorfismo FokI, no cancro da mama ao BsmI e TaqI, no melanoma ao BsmI e no carcinoma das células renais ao TaqI (Quadro 9) (Kostner et al., 2009; Rosas-Peralta et al., 2017).

Quadro 9. Tipos de cancro e polimorfismos associados. *Adaptado de: Kostner et al., 2009; Rosas-Peralta et al., 2017.*

Tipo de Cancro	Polimorfismo Associado
Mama	FokI, BsmI e ApaI
Próstata	FokI, BsmI e TaqI
Colorectal	FokI, BsmI e TaqI
Pele	FokI, BsmI e TaqI

Vários estudos demonstram que, os compostos da vitamina D influenciam a proliferação celular, através de vários mecanismos, principalmente no que respeita a progressão do ciclo celular, apoptose e na diferenciação (Kostner et al., 2009). Na proliferação e diferenciação celular, há um controlo na regulação transcripcional de grande parte genoma humano. Estudos onde foram utilizadas técnicas de análise por microarray de DNA, constataram que os transcritores, das células normais e tumorais contêm diferenças, o que leva a sugerir que no processo maligno, a perda de controlo na transcrição celular é devida à hiperatividade dos oncogenes e à perda de função dos genes supressores tumorais (Kostner et al., 2009; Vikrant et al., 2017).

A 1,25(OH)₂D₃ medeia uma ação antiproliferativa nas células tumorais. Verifica-se a interrupção do ciclo celular na fase G₁ para a S. Na progressão do ciclo celular atuam as ciclinas D e as ciclinas que dependem de cinases (Cdk) e ainda os inibidores destas (CdkI). Na transição da fase G₁ para a fase S as ciclinas D vão complexar com o Cdk4 ou Cdk6 para originarem cinases ativas que vão fosforilar e ativar as proteínas do retinoblastoma (Rb), estas, por sua vez, libertam os fatores de transcrição E2F que vão ativar a transcrição de genes para a replicação de DNA, para a mitose e para o controlo da transição de fases tardias do ciclo celular. No estado hiperfosforilado, as proteínas Rb vão inibir a fosforilação ao bloquearem os fatores de transcrição E2F. Os CdkI como p21 ou p27, têm VDRE nas regiões promotoras e, por isso, são alvos genéticos do 1,25(OH)₂D₃/VDR em vários tipos de células, conduzindo à desfosforilação das proteínas Rb e consequentemente à interrupção do ciclo celular. As células na leucemia mielóide induzem a expressão de H0XA10 através do calcitriol, conduzindo a uma interrupção do ciclo também na fase G₁ (Samuel & Sitrin, 2008; Vikrant et al., 2017).

A transcrição de alguns genes é influenciada por alguns compostos da vitamina D sem que estes possuam VDRE, o que sugere que o 1,25(OH)₂D possa induzir também indiretamente, os seus efeitos no ciclo celular, por outras vias de sinalização (Chiang & Chen, 2009).

Na diferenciação celular, o 1,25(OH)₂D é o indutor, tanto em células normais como em células tumorais, como são exemplo as células da leucemia mielóide, em que por ativação do VDR, induzido pelo calcitriol, evoluíram para o fenótipo monócito/macrófago, num processo que inibe as ciclinas dependentes de cinase, que constituem um alvo genómico do 1,25(OH)₂D/VDR (Samuel & Sitrin, 2008). Em células hematopoiéticas, a diferenciação celular é inibida pelo 1,25(OH)₂D por supressão da IL-12 e por hiporegulação de outras moléculas como o CD40, CD80 e CD86, por uma via independente do VDR (Samuel & Sitrin, 2008).

Nos vários tipos de tecidos celulares, os compostos da vitamina D, atuam por indução da proliferação ou por transformação num fenótipo diferente. Contudo, estes eventos podem não ocorrer em simultâneo e em alguns casos, verifica-se uma diminuição do crescimento mas não uma estimulação da diferenciação, ou ao contrário (Samuel & Sitrin, 2008).

A apoptose é um processo antitumoral que é exercido por regulação de mediadores da apoptose. A vitamina D vai influenciar os níveis de proteínas bax e bak que são pró-apoptose e das proteínas bcl-2 e bcl-XL que são anti-apoptose, o que induz um desequilíbrio no processo de morte celular programada (Samuel & Sitrin, 2008). Em linhagens de células que estão presentes em tumores na mama, a hiporregulação da expressão de bcl-2 e a hiperregulação da expressão de bax e bak nas linhagens de células na leucemia, tem sido relatada em vários estudos (Samuel & Sitrin, 2008; Chiang & Chen, 2009). O aumento de cálcio intracelular, mediado pela vitamina D, constitui também, um método indireto de indução da apoptose, por ativação das proteases pós-apoptose (Christakos et al., 2016).

Quanto à angiogénese, a sua inibição constitui também um mecanismo anticancerígeno do 1,25(OH)₂D, por repressão do crescimento endotelial *in vitro* e redução da angiogénese *in vivo* (Samuel & Sitrin, 2008; Chiang & Chen, 2009).

O conjunto 1,25(OH)₂D/VDR, apresenta várias interações com fatores de transcrição e sistemas de sinalização celular a desenvolvem funções na regulação do ciclo celular como por exemplo, a hiporregulação da expressão de estrogénio (Chiang e Chen, 2009).

A atividade do calcitriol engloba vários mecanismos no ciclo celular, em diversos tipos de células modificando o nível e a atividade dos envolventes de um modo específico (Samuel & Sitrin, 2008). Diferentes células também podem reagir de diferentes formas ao mesmo estímulo, para a inibição do crescimento celular induzida pelo 1,25(OH)₂D, mesmo em células que pertençam aos mesmos tecidos (Chiang & Chen, 2009). São vários os fatores que parecem interferir e determinar a resposta da vitamina D, sendo estes: os polimorfismos no gene VDR e os seus níveis de expressão, a atividade das enzimas 1- α -hidroxilase e outras, a biodisponibilidade da vitamina D que complexa, com o VDR, entre outros (Samuel & Sitrin, 2008; Bulathsinghala, Syrigos & Saif, 2010).

2.2.3 Osteoporose

A osteoporose é uma doença do foro esquelético que se caracteriza por uma diminuição da massa óssea que vai deixar o indivíduo mais suscetível para desenvolver fraturas vertebrais e não vertebrais (Park et al., 2014; Bellan et al., 2015; Zhipeng et al., 2015). Representa também, uma característica extra articular da AR (Bellan et al., 2015).

A remodelação óssea é um processo que se inicia no organismo, quando há uma diminuição de estrogénio, ou por um aumento da PTH, por estimulação das citocinas pelo excesso de corticosteróides ou por alterações nos níveis de cálcio séricos (Bellan et al., 2015).

A absorção de cálcio no intestino ocorre por transporte transcelular e paracelular. A via transcelular é dependente do calcitriol, e do recetor da vitamina D no intestino. Este ocorre no intestino, onde o VDR tem a sua maior concentração. O estrogénio é um dos principais reguladores da homeostase do osso e na prevenção da perda de massa óssea, principalmente na pós-menopausa. O estrogénio atua por ligação a dois recetores

diferentes o ER- α e ER- β , estes, pertencem à superfamília dos recetores nucleares de fatores de transcrição ativados. São expressos nos osteoblastos, osteoclastos e em células do estroma da medula óssea. O ER- α tem um papel crucial na regulação do turnover ósseo e na manutenção da DMO (Park et al., 2014).

A 1,25(OH) $_2$ D exerce várias acções sobre as células ósseas, principalmente, por: aumento da expressão de osteopontina e osteocalcina nos osteoblastos, aumento da expressão de RANK na membrana plasmática dos mesmos e por inibição da síntese de OPG (osteoprotegerina) (Bellan et al., 2015). Assim, a vitamina D vai aumentar a quantidade de RANKL que se vai ligar ao RANK. O RANKL liga-se ao RANK que se encontra nos osteoclastos maduros e nas células pré-osteoclásticas, conduzindo à diferenciação e ativação dessas células que como consequência, aumenta a reabsorção óssea que contribui para a homeostase do cálcio e do fósforo no organismo (Holick & Chen, 2008; Bellan et al., 2015).

Devido à importância da vitamina D na fisiologia do osso, várias variantes dos alelos comuns do gene VDR foram os primeiros polimorfismos a ser estudados, por forma a ser encontrada uma possível associação entre a remodelação óssea, a perda de DMO e quanto o do desenvolvimento de fraturas (Bellan et al., 2015).

A ação da vitamina D no osso, está relacionada com a atividade da PTH, pois, esta necessita da vitamina D para desempenhar as suas funções ao nível do osso, e porque a vitamina D também regula a sua síntese indiretamente, por aumento da concentração de cálcio, e diretamente por ativação do VDRE no seu gene promotor. A vitamina D também vai inibir a proliferação das células da paratiróide e modular a sensibilidade ao cálcio (Bellan et al., 2015).

Numa meta-análise, foi encontrado um padrão de proteção da osteoporose, no polimorfismo BsmI, no genótipo bb, em que a presença deste é associada a uma diminuição do risco de desenvolver a doença, por comparação com o genótipo BB (Jia, et al., 2013). Numa outra meta-análise, foi analisada uma possível relação entre os polimorfismos BsmI, TaqI, ApaI e FokI do gene VDR, quanto ao risco de fraturas. Em todos os casos em que ocorrem fraturas, houve uma incidência menor do genótipo bb do BsmI, o que sugere proteção nos portadores com este genótipo (Jia et al., 2013; Park et al., 2014). Na avaliação de fraturas do quadril, apresentam uma frequência menor também no genótipo bb do BsmI e uma frequência maior no genótipo TT do

polimorfismo TaqI. As fraturas vertebrais apresentam maior frequência no genótipo Aa do Apal. Quanto ao polimorfismo FokI, não foi encontrada nenhuma relação significativa quanto ao desenvolvimento de fraturas (Jia et al., 2013).

Apesar de, os SNP do VDR demonstrarem um efeito significativo no risco de desenvolver fraturas e perda de DMO em alguns estudos realizados, é possível que os efeito mais relevantes possam ser atenuados com o auxílio a tratamentos com cálcio, vitamina D e seus metabolitos ativos (Bellan et al., 2015). A relação entre os genótipos relacionados com os polimorfismos do gene VDR e os ossos pode ser alterada pela ingestão de cálcio e pela suplementação com vitamina D (Holick et al., 2011).

A quantidade de cálcio ingerida pode modificar a atividade e a função do VDR, o que leva a alterações fenotípicas da DMO, facto que constitui um procedimento confuso nos estudos dos polimorfismos do VDR, mas é de realçar que as associações entre os polimorfismos e a DMO são mais detetadas em populações em que a ingestão de cálcio é insuficiente (Bellan et al., 2015). Assim, é possível verificar que há uma variabilidade na resposta dos diferentes ossos e os níveis de cálcio, que podem estar relacionados com fatores genéticos. Existem evidências diretas de uma interação entre o polimorfismo BsmI e o cálcio sérico, primeiramente surgiram por análise da DMO em pacientes idosos que ingeriam suplementos com cálcio e vitamina D, onde os resultados demonstraram uma maior perda de DMO na zona lombar da coluna vertebral em indivíduos em que estava presente o genótipo BB, em comparação com o bb (Jia et al., 2013; Bellan et al., 2015).

A maior parte dos polimorfismos conhecidos encontra-se na região promotora e na 5'UTR ou na região 3'UTR, sendo provável que as diferenças na expressão do VDR, quanto às suas funções possam estar relacionadas com a afinidade de ligação ao DNA (Vikrant et al., 2017).

2.2.4 Doenças Cardiovasculares

A vitamina D pode afetar direta ou indirectamente a função cardíaca por participar e interagir com vários fatores de risco envolvidos no desenvolvimento deste

tipo de patologias (Christakos et al., 2016). A redução do risco cardiovascular associada à vitamina D pode ser conseguida por vários mecanismos, através da inibição da inflamação, devido ao efeito imunomodulador da vitamina D por inibição das prostaglandinas, da 2-cicloxiase, da 9-metaloproteinase e de várias citosinas pró-inflamatórias, o que tem como consequência, uma diminuição dos processos inflamatórios, e por regulação da pressão arterial, a vitamina D vai diminuir a expressão do gene responsável pela síntese de renina, o que conduz a uma diminuição da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que por consequente reduz a pressão arterial. Quando à hipovitaminose D, a síntese de renina aumenta, levando a um aumento do sistema renina-angiotensina, que consequentemente pode aumentar a pressão arterial e o risco cardiovascular (Carrageta, 2016; Rosas-Peralta et al., 2017).

O polimorfismo BsmI é referenciado e associado a vários fenótipos que estão relacionados com o risco cardiovascular. Dos primeiros estudos onde foi avaliada a associação dos polimorfismos do VDR com as doenças cardiovasculares, foi demonstrada uma associação pouco significativa com o alelo b do polimorfismo BsmI (Cauci et al., 2017). Num segundo estudo, foi encontrada uma associação do alelo B do mesmo polimorfismo, com a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 numa população de risco para doenças cardiovasculares (Machado, Gomes Junior & Marinheiro, 2014).

Vários são os estudos clínicos que suportam o facto de que a suplementação com vitamina D reduz a pressão arterial, contudo, existe alguma inconsistência nos resultados, sendo esta redução mais evidente em doentes hipertensos e com carência em vitamina D (Santos, 2011).

2.2.5 Outras Patologias

Em doentes com insuficiência renal crónica, há a influência dos polimorfismos BsmI e FokI nos níveis de PTH. No polimorfismo BsmI, o alelo b é relacionado a níveis elevados de PTH, com uma frequência aumentada de hiperparatiroidismo secundário, o alelo B está associado a níveis diminuídos de PTH, maioritariamente em indivíduos homozigóticos (Holick et al., 2012). Doentes com o genótipo BB têm uma maior redução da PTH aquando da injeção com calcitriol. Por isto, é sugerido que o polimorfismo BsmI interfere no funcionamento do VDR localizado nas glândulas

paratiróides em doentes com insuficiência renal crónica. No polimorfismo FokI, o alelo F está associado a níveis aumentados de PTH. Este resultado é contraditório com o que era esperado, uma vez que este alelo está associado a uma maior atividade funcional do VDR (Holick et al., 2012).

Os polimorfismos BsmI, FokI, TaqI e ApaI têm sido estudados em pacientes com nefrolitíase. Relativamente à influência genética destes polimorfismos no metabolismo ósseo, como já referido anteriormente, as evidências indicam que doentes com genótipo bb apresentam uma maior massa óssea em comparação com pacientes com genótipo BB (Holick et al., 2012; Bellan et al., 2015).

3. Aspetos Controversos

O tempo de exposição solar e a parte do corpo exposto necessários para uma síntese de vitamina D suficiente e adequada, são pensamentos difíceis de serem definidos e não podem ser adotados como uma regra geral, pois cada caso é um caso. Também pelo facto de a radiação UVB estar dependente da latitude, da estação do ano, pigmentação da pele, hábitos alimentares e do vestuário usado no dia-a-dia (Castro, 2011; Holick et al., 2011).

Holick et al. (2011) verificou que a exposição de 25% do corpo por menos de metade do tempo necessário para se produzir uma lesão na pele, permite que a pele sintetize o equivalente a 1000 unidades de colecalciferol. Esta quantidade de radiação UVB consiste na quantidade de energia necessária para produzir um eritema nítido na pele, estando este tempo, totalmente dependente do seu grau de pigmentação (Castro, 2011). A relação entre a dose de radiação UVB e a ocorrência de queimaduras solares, o tempo de exposição ideal é conseguido antes da pele atingir o limite, ou seja, antes de ocorrer uma queimadura. Este tempo depende de vários fatores e é variável de indivíduo para indivíduo (Gilaberte et al., 2011).

A relação entre radiação UVB, vitamina D e cancro de pele é um dos pontos mais questionados quando se fala no metabolismo da vitamina D, deve-se ao facto de o espectro da radiação UVB necessário para iniciar o processo de ativação na epiderme ser um fator carcinogénico, por isso, são observadas orientações à população para evitarem a exposição direta ao sol e usarem protetores solares com bloqueadores UVB fazendo a renovação dos mesmos ao longo do dia (Castro, 2011; Holick et al., 2011).

Para além da importância já reconhecida dos níveis adequados de vitamina D na homeostase do organismo, vários estudos referem que níveis baixos de 25(OH)D estão associados ao desenvolvimento de alguns tipos de cancro. É referido também, noutros estudos que à medida que os níveis de 25(OH)D diminuem, há um risco mais elevado de desenvolver cancro de pele não melanoma (Castro, 2011).

Presentemente, uma vez que os dados são conflitantes, deve-se evitar orientações radicalistas, como evitar de todo a exposição solar e o uso diário de protetor

solar durante todo o ano. As orientações devem ser dadas por forma a recomendar uma exposição solar adequada para promover uma adequada síntese cutânea de vitamina D sem haver o risco de desenvolvimento de cancro de pele (Castro, 2011; Gilaberte et al., 2011).

Conclusão

A elevada carência de vitamina D que se faz sentir atualmente deve-se principalmente a uma diminuição da síntese cutânea, por insuficiência ou falta de uma exposição à luz solar adequada, associada ao estilo de vida. A maior fonte de vitamina D do organismo é obtida por ação da exposição à radiação UVB, que é influenciada por vários fatores como a latitude, o tempo de exposição solar e a hora do dia em que esta acontece e da estação do ano. O uso de protetores solares por sua vez, também faz diminuir a quantidade de radiação UVB absorvida, por exemplo, um protetor com fator 30 irá reduzir em cerca de 95% a absorção da mesma. Por outro lado, a biodisponibilidade da vitamina D na presença de obesidade, alimentação pobre em vitamina D e malabsorção de gorduras também é diminuída. O metabolismo aumentado da vitamina D é provocado por alguns fármacos tais como, antiretrovirais, antiepiléticos e corticosteróides, pela presença de doenças granulomatosas como a tuberculose ou a sarcoidose, a diminuição da síntese de 25(OH)D por insuficiência hepática grave ou um aumento da sua eliminação e a diminuição da síntese de 1,25(OH)₂D, são condições que também podem originar carência em vitamina D (Holick et al., 2011; Lichtenstein et al., 2013; Rosas-Peralta et al., 2017).

Os níveis plasmáticos de PTH, cálcio e fósforo, são responsáveis pela regulação da produção de vitamina D (Lichtenstein et al., 2013; Rosas-Peralta et al., 2017).

A suplementação com vitamina D sob a forma de ergocalceiferol ou de colecalciferol, é segura e acessível em termos económicos. As duas formas são equivalentes em termos de eficácia e biodisponibilidade, conduzindo a um aumento de 25(OH)D sérico de forma equivalente.

As atividades biológicas da vitamina D, na sua maioria, são mediadas pelo VDR. A variação genética do gene VDR pode levar a uma disfunção do recetor o que vai afetar o metabolismo do cálcio, a proliferação celular e a resposta do sistema imunitário. As variações nas sequências de DNA que ocorrem em cerca de 1% da população são designadas de polimorfismos. Os diferentes polimorfismos no gene VDR têm sido associados a doenças autoimunes, neoplasias, infeções, doenças cardiovasculares, mas a

função destes polimorfismos na função e na expressão do VDR, ainda não está completamente clarificada. A frequência da ocorrência de determinados genótipos pode ser diferente do que é esperado devido à formação de haplótipos (Kostner et al., 2009).

Os polimorfismos mais estudados do VDR são o BsmI, TaqI e ApaI, situados na região reguladora 3'-UTR, com forte DL e o polimorfismo FokI que se situa no exão 2. Estes estão envolvidos na estabilidade do RNAm. São descritos dois haplótipos, o baT e o BAt, em que este último está relacionado com uma maior estabilidade do RNAm (Kostner et al., 2009).

O BsmI é o polimorfismo mais associado ao desenvolvimento de cancro. Este apresenta 3 variantes, em que o genótipo bb está relacionado com o maior risco de desenvolver cancro da próstata, do cólon e da mama. Na presença deste genótipo, há também uma maior probabilidade para a ocorrência de metástases. Na osteoporose, a presença deste polimorfismo sugere proteção contra o desenvolvimento da doença. Nas doenças cardiovasculares, este, volta a estar associado, a um maior risco de desenvolvimento destas. Noutras, patologias, como a insuficiência renal crónica, o BsmI e o FokI, são relacionados aos níveis de PTH. A presença do alelo b aumenta os níveis de PTH o que aumenta a probabilidade da ocorrência de hiperparatiroidismo, em comparação com a presença do alelo B (Gilaberte et al., 2011).

A descoberta de novas variantes genéticas e a sua associação à suscetibilidade para desenvolver certas patologias, pode ser, no futuro, utilizado para uma medicina de carácter preventivo. Contudo, à que salientar que por vezes, a interpretação de estudos que relacionam a associação de polimorfismos ao risco de desenvolver determinada patologia, tem que ser realizada de forma cuidada, pois, a maioria dos polimorfismos comparados, tem uma função incerta e é necessário também perceber como é que o polimorfismo se relaciona com os outros, quer a nível funcional, quer a nível genético.

Atualmente, o assunto vitamina D ainda é alvo de alguns factos controversos, pois se por um lado é aconselhada a exposição solar, nas horas de maior calor sem qualquer filtro ou protetor solar, por outro, o risco de desenvolver cancro de pele também poderá ser aumentado. Mas, as evidências atualmente existentes indicam que, um nível adequado de vitamina D pode ser a chave para travar ou evitar o aparecimento de certas patologias, principalmente o cancro. Há então que encontrar o equilíbrio e não ser demasiado radicalista, por forma a fazer uma exposição adequada à luz solar, mas

sem o perigo de haver queimadura solar, ou seja, esta deve ser moderada e não excessiva no tempo com alguns cuidados. Esta deve ser complementada com base na suplementação de vitamina D, principalmente no inverno.

Bibliografia

- Abbas, M. A. (2017). Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 165, 369–381. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.08.004
- Agnello, L., Scazzone, C., Ragonese, P., et al. (2016). Vitamin D Receptor Polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D in a Group of Sicilian Multiple Sclerosis Patients. *Neurol Sci*, 37(2), 261–7.
- Alves, M., Bastos, M., Leitão, F., Marques, G., & Ribeiro, F. C. G. (2013). Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo Vitamina D– Importância da Avaliação Laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 8(1), 32–39. doi:10.1016/j.rpedm.2012.12.001
- Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., et al. (2010). Vitamin D: Modulator of The Immune System. *Current Opinion in Pharmacology* 10(4): 482-496. PMID: 20427238.
- Barbosa, A. (2013). *Polimorfismo do Gene Codificante do Recetor da Vitamina D (VDR): Associação com a Suscetibilidade à Osteoporose Pós-Menopausa e Gravidade da Doença* (Tese de Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.
- Bellan, M., Pirisi, M., & Sainaghi, P. P. (2015). Osteoporose na artrite reumatoide: Papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóideo. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 55(3), 256–263. doi:10.1016/j.rbr.2014.10.007
- Bizzaro, G., Antico, A., Fortunato, A., & Bizzaro, N. (2017). Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphsm the Culprit? *Imaj*, 19, 438–443. Retirado de: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/247/123628.pdf>
- Bueno, L. (2012). *Vitamina D, Polimorfismos do Gene VDR e Neurofibromatose 1* (Tese de Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.
- Bulathsinghala, P., Syrigos, K. N., & Saif, M. W. (2010). Role of vitamin D in the prevention of pancreatic cancer. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2010. doi:10.1155/2010/721365
- Carlberg, C., & Seuter, S. (2009). A genomic perspective on vitamin D signaling. *Anticancer Research*, 29(9), 3485–3493. doi:29/9/3485 [pii]
- Carrageta, M. (2016). A Vitamina D e as Doenças Cardiovasculares. *Revista Fatores de Risco*, 42, 42–46.

- Castro, L. C. G. (2011). O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(8), 566–575. doi:10.1590/S0004-27302011000800010
- Cauci, S., Maione, V., Buligan, C., Linussio, M., Serraino, D., & Stinco, G. (2017). BsmI (rs1544410) and FokI (rs2228570) vitamin D receptor polymorphisms, smoking, and body mass index as risk factors of cutaneous malignant melanoma in northeast Italy. *Cancer Biology & Medicine*, 14(3), 302. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0064
- Circular Informativa nº13/DSCS/DPCD/DSQC: Orientação técnica sobre suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas. (2008). Lisboa: Direção-Geral da Saúde.
- Correia, J. (2010). *Efeitos da Vitamina D na Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares* (Tese de Mestrado). Universidade do Porto, Portugal.
- Cunha, K. A. Da, Magalhães, E. I. D. S., Loureiro, L. M. R., Sant’Ana, L. F. D. R., Ribeiro, A. Q., & Novaes, J. F. De. (2015). Ingestao de calcio, niveis sericos de vitamina D e obesidade infantil: existe associacao? *Revista Paulista de Pediatria*, 33(2), 222–229. doi:10.1016/j.rpped.2015.03.001
- Chiang, K.-C., & Chen, T. C. (2009). Vitamin D for the prevention and treatment of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 15(27), 3349–54. doi:10.3748/wjg.15.3349
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*, 96(1), 365–408. doi:10.1152/physrev.00014.2015
- Declaração Portuguesa da Vitamina D*. (2009). Portugal.
- Ferrarezi, D. (2011). *Variações Alélicas no Gene do Receptor da Vitamina D (VDR) e Risco de Doença Arterial Coronária em Pacientes Diabéticos Tipo 2* (Tese de Mestrado). Universidade de São Paulo, Brasil.
- Garland, C. F., Gorham, E. D., Mohr, S. B., & Garland, F. C. (2009). Vitamin D For Cancer Prevention: Global Perspective. *Ann Epidemiologie*, 19(7), 468–83.
- Gilaberte, Y., Aguilera, J., Carrascosa, J. M., Figueroa, F. L., Romaní de Gabriel, J., & Nagore, E. (2011). Vitamin D: Evidence and Controversies. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 102(8), 572–588. doi:10.1016/j.adengl.2011.03.013
- Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D Defciency: a Worldwide Problem With Health Consequences. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1080S–6S. doi:87/4/1080S [pii]
- Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P. et al. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D

- Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, 96(7), 1911-30.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... Weaver, C. M. (2012). Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(4), 1153–1158. doi:10.1210/jc.2011-2601
- INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Informação sobre medicamentos. Governo de Portugal. Ministério da Saúde. <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>. Consultado em: 29/09/2017
- JIA, F. et al. (2013). Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Osteoporosis Risk: a meta-analysis from 26 Studies. *Genet Test Mol Biomarkers*, 17(1), 30–34.
- Kennel, K. A., Drake, M. T., & Hurley, D. L. (2010). Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(8), 752–758. doi:10.4065/mcp.2010.0138
- Kim, D. (2017). The role of vitamin D in thyroid diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9), 1–19. doi:10.3390/ijms18091949
- Kostner, K., Denzer, N., Muller, C. S., Klein, R., Tilgen, W., & Reichrath, J. (2009). The Relevance of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms for Cancer: a Revisão da Literatura. *Anticancer Research*, 29(Greece PT - Journal Article PT).
- Landel, V., Annweiler, C., Millet, P., et al. (2016). Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in The D-Tails. *Alzheimers Dis*, 53(2), 419–44.
- Lichtenstein, A., Ferreira-Junior, M., Sales, M. M., Aguiar, F. B. De, Fonseca, L. A. M., Sumita, N. M., & Duarte, A. J. S. (2013). Vitamina D: Ações Extraósseas e Uso Racional. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 59(5), 495–506. doi:10.1016/j.ramb.2013.05.002
- Machado, M. R. C., Gomes Junior, S. C., & Marinheiro, L. P. F. (2014). Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo? *Reprodução & Climatério*, 29(2), 54–59. doi:10.1016/j.recli.2014.08.002
- Marins, T. A., Galvão, T. de F. G., Korkes, F., Malerbi, D. A. C., Ganc, A. J., Korn, D., ... Korkes, H. (2014). Vitamin D intoxication: case report. *Einstein (São Paulo)*, 12(2), 242–244. doi:10.1590/S1679-45082014RC2860
- Model, H. (2017). Body composition and metabolic profile in adults with vitamin D deficiency. *Rev.Nutri.Campinas*, 30(4), 419–430.
- Mohammadi, Z., Fayyazbakhsh, F., Ebrahimi, M., Amoli, M. M., Khashayar, P., Dini, M., ... Barikani, H. R. (2014). Association Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms (FokI and BsmI) and Osteoporosis: a Systematic Review. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 13(1), 98. doi:10.1186/s40200-014-0098-x

- Oliveira, A. (2017). *Avaliação dos Níveis Plasmáticos de Vitamina D e Polimorfismos no Gene do seu recetor em Pacientes com Distúrbios Cognitivos* (Tese de Mestrado). Universidade de Minas Gerais, Brasil.
- Park, S. E., Oh, K. W., Lee, W. Y., Baek, K. H., Yoon, K. H., Son, H. Y., ... Kang, M. Il. (2014). Association of osteoporosis susceptibility genes with bone mineral density and bone metabolism related markers in Koreans: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *Endocrine Journal*, 61(11), 1069–1078. doi:10.1507/endocrj.EJ14-0119
- Rai, V., Abdo, J. O. E., Agrawal, S., & Agrawal, D. K. (2017). Vitamin D Receptor Polymorphism and Cancer: An Update. *Anticancer Research*, 37(8), 3991–4003. doi:10.21873/anticancer.11784
- Raimondi S, Johansson H, Maïsonneuve P, et al (2009). Review and Meta-analysis on Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer Risk. *Carcinogenesis*, 30(7), 1170-1180. PMID: 19403841.
- Rodrigues, J. (2010). *Potencial Preventivo e Terapêutico da Vitamina D na Patologia Maligna* (Tese de Mestrado). Universidade do Porto, Portugal.
- Rosas-Peralta, M., Holick, M. F., Borrayo-Sánchez, G., Madrid-Miller, A., Ramírez-Árias, E., & Arizmendi-Urbe, E. (2017). Model Endocrinología, Diabetes y Nutrición Dysfunctional immunometabolic effects of vitamin D deficiency, increased cardiometabolic risk. Potential epidemiological alert in America? *Endocrinología Diabetes Y Nutrición*, 64(3), 162–173. doi:10.1016/j.endien.2017.04.006
- Ruzzon, E. (2014). *Análise de Polimorfismos do Gene Receptor de Vitamina D (VDR) e Seus Haplótipos com o Desenvolvimento de Osteoporose em Idosos do Sul do Brasil* (Tese de Mestrado). Universidade Norte do Paraná, Brasil.
- Sai, A. J., Walters, R. W., [...], & Gallagher, J. C. (2011). Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab.*, 96(3), E436–E446.
- Samuel, S., & Sitrin, M. D. (2008). Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutrition Reviews*, 66(SUPPL.2). doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x
- Santiago, T., Rebelo, M., Porto, J., Silva, N., Vieira, J., & Nascimento Costa, J. M. (2012). Hipovitaminose D em doentes internados num serviço de medicina interna. *Acta Medica Portuguesa*, 25(2), 68–76.
- Santos, A. (2011). Papel da Vitamina D no Risco Cardiovascular. *Revista Factores de Risco*, 23, 18–23.
- Santos, M. J., Fernandes, V., & Garcia, F. M. (2015). Vitamin D Insufficiency in a Hospital Population: A Photograph from the Laboratory Perspective. *Revista Científica Da Ordem Dos Médicos*, 6, 726–735.

- Schuch, N. (2011). Relação entre a Concentração Sérica de Vitamina D, Polimorfismos no gene VDR e Síndrome Metabólica em Indivíduos Adultos (Tese de Mestrado). Universidade de São Paulo, Brasil.
- Soliman, A., Sanctis, V., Kassem, I., Elalaily, R., & Bedair, S. (2014). Vitamin D deficiency in adolescents. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(7), 9. doi:10.4103/2230-8210.145043
- Yang, L., Wu, L., Fan, Y., e Ma, J. (2015). Associations Among Four Polymorphisms (BsmI, FokI, TaqI and ApaI) of Vitamin D Receptor Gene and End-stage Renal Disease: A Meta-Analysis. *Archives of Medical Research*, 46(1), 1–7. doi:10.1016/j.arcmed.2014.11.017
- Vilarino, F. L., Bianco, B., Christofolini, D. M., Lerner, T. G., & Barbosa, C. P. (2011). Análise do polimorfismo FokI do gene VDR em mulheres inférteis com endometriose TT - Analysis of VDR gene polymorphism FokI in infertile women with endometriosis. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia*, 33(2), 65–69. doi:10.1590/S0100-72032011000200002
- Xavier, D. (2013). *Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and genetic susceptibility to thyroid cancer* (Tese de Mestrado). Universidade da Beira Interior, Portugal.
- Zhipeng Ai, J. Z., Hong Liu, X. N., Ning, X., Liu, H., Tang, W., & Luo, Y. (2015). The Association between Vitamin D Receptor FokI Gene Polymorphism and Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Journal of Osteoporosis and Physical Activity*, 03(03), 1–5. doi:10.4172/2329-9509.1000143

